Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Selter.

Histologische und kulturelle Ergebnisse bei mit lebendem und abgetötetem tuberkulösem Impfstoff vorbehandelten und mit lebenden vollvirulenten Tuberkelbazillen superinfizierten Meerschweinchen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 30. Oktober 1939

von

Anneliese Menke

Ärztin

aus Bonn.

Druck H. Trapp, Bonn, Stiftsgasse 11.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn.

Referent: Dr. med. Nagel
i. V. für Prof. Selter.

Korreferent: Prof. Dr. Schulemann.

R UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546404_0031

Die durch eine tuberkulöse Infektion im Organismus hervorgerufene Immunitätsleistung ist schon gleich nach der Entdeckung des Tuberkelbazillus Gegenstand unzähliger Tierexperimente gewesen. Trotzdem ist man bis heute noch keineswegs zu klaren Vorstellungen über ihren Wirkungsmechanismus gekommen. Das liegt daran, daß gleichzeitig mehrere verschiedene biologische Reaktionen durch die tuberkulöse Infektion ausgelöst werden, in die hineinzuschauen besonders schwierig ist.

Zahlreiche Forscher haben aus den Ergebnissen ihrer Versuche geschlossen, daß die vom tuberkulösen Organismus nachweisbare Immunitätsleistung durch die sogenannte tuberkulöse Allergie ausgelöst wird. Es läßt sich jedoch keineswegs feststellen, daß der Immunitätseffekt mit dem Grad der Allergie parallel geht. Von vielen Forschern wird angenommen, daß die Immunität nach einer tuberkulösen Infektion in einer verzögerten Resorption der superinfizierten Bazillen besteht, und daß die Ausbreitung und Entwicklung der Erkrankung nur zeitlich günstiger liegt. In derartigen Versuchen besteht der Nachweis der Immunität meist nur darin, daß die Versuchstiere sich durch eine längere Lebensdauer den Kontrolltieren gegenüber auszeichnen. Bei einer Vorbehandlung mit vollvirulenten Bazillen läßt sich im tuberkulösen Meerschweinchenorganismus eine Immunitätsleistung nachweisen. Die Versuchstiere gehen jedoch schon an der Erstinfektion zu Grunde.

R ö m e r war es, der in seinen Versuchen die Grundlage für die Darstellung der Immunität mit schwach virulenten Tuberkelbazillen in Experimenten an Meerschweinchen schuf. Es war so möglich, die Erstinfektion von der Zweitinfektion gut zu unterscheiden und einen Einblick in die Immunitätsverhältnisse zu gewinnen. Er konnte nachweisen, daß Tiere, wenn sie mit schwach virulenten Bazillen vorbehandelt waren, gegen eine geringe vollvirulente Superinfektion gefeit waren.

Lange und Lydtin stellen in ihren Versuchen den Grad der Immunität durch das Ausbleiben einer Neuerkrankung an der Superinfektionsstelle und den zugehörigen Lymphknoten fest. Es ist jedoch fraglich, ob sich allein aus diesem Zeichen der Charakter der Immunitätsleistung ablesen läßt. Es besteht durchaus die Möglichkeit, daß die Bazillen der Superinfektion auf dem Lymphwege weiter in die Organe verschleppt werden, ohne daß makroskopische Veränderungen an der Injektionsstelle und den zugehörigen Lymphknoten sichtbar werden. Durch eine Vorbehandlung mit vollvirulenten Bazillen ist es in diesem Sinne nicht möglich, die Schäden, die durch die Erstinfektion entstanden sind, von denen der Zweitinfektion zu unterscheiden. Es entspricht auch dem Charakter der tuberkulösen Immunität, daß trotz Vorhandenseins von vollvirulenten, superinfizierten Tuberkelbazillen im immunisierten Gewebe oft nur geringe histologisch nachweisbare Veränderungen in den Organen hervorgerufen werden.

Dahl stellte sogar fest, daß sich die Superinfektionsbazillen im immunen Organismus lange lebensfähig und virulent erhalten, ohne daß, wie er glaubt, in einem genügend immunisierten Organismus die geringste Reaktion nachweisbar wird. Dieses entspricht auch dem Untersuchungsergebnis verschiedener Autoren (Saenz u. a.), die feststellten, daß in histologisch unveränderten Lymphknoten beim Menschen mit bereits verkalktem Primärkomplex lebende Tuberkelbazillen vorhanden sein können.

Weber und Dusch kamen in ihren Versuchen an Meerschweinchen zu dem Ergebnis, daß die mit dem Tuberkelbazillenstamm EM vorbehandelten (humaner Stamm von Prof. Selter zur Verfügung gestellt) und dem Tuberkelbazillenstamm S 4 (virulenter boviner Stamm) später superinfizierten Tiere an der Superinfektionsstelle keine makroskopisch nachweisbaren Veränderungen zeigen. Trotzdem wurden in jedem Falle an dieser Stelle charakteristische histologische Befunde erhoben. Als Superinfektionsstelle diente in diesen Versuchen die Fußsohle des rechten Hinterbeins. An der Superinfektionsstelle wurden histologisch zellarme Infiltrate nachgewiesen, die vorwiegend aus Histiocyten, Epitheloidzellen und vereinzelt aus Riesenzellen bestanden. Die histologischen Befunde zeig-

ten bei den Kontrollen zur Zweitinfektion ebenfalls zellige Infiltrate in der Subcutis, die durch starken Zellreichtum und durch ausgedehnte Nekrosen gekennzeichnet waren. Außer Monocyten und Leukocyten fanden sich Histiocyten, daneben auch Epitheloid- und Riesenzellen. Weber und Dusch haben in ihren Versuchen bewiesen, daß regelmäßig die zur Superinfektionsstelle gehörigen regionären Lymphknoten erkrankten. Sie waren aber weniger stark verkäst als bei den Kontrollen zur Zweitinfektion, bei denen es zur Ausbildung eines großen tuberkulösen Primärherdes, einer schweren Verkäsung der regionären Lymphknoten, sowie einer ausgedehnten Generalisation in die inneren Organe gekommen war. Die Erkrankung der Lymphknoten war bei den vorbehandelten Tieren zeitlich verzögert. Die inneren Organe waren bei den superinfizierten Tieren mit einer einzigen Ausnahme frei von anatomischen Veränderungen.

Mit dem Verbleib der Tuberkelbazillen und den histologischen Veränderungen der parenchymatösen Organe beschäftigten sich auch unter anderen Selter und Nagel. Von 4 Versuchsgruppen behandelten sie 3 Gruppen mit steigenden Mengen des schwach virulenten Stammes EM und die 4. Gruppe mit einem Mischimpfstoff aus 3 virulenten Stämmen. Der Impfstoff wurde subcutan in die rechte untere Bauchseite injiziert. Bei einem Teil der Tiere dieser Gruppen wurde nur der Verlauf der Erstinfektion an den in gewissen Zeitabständen getöteten Tieren verfolgt. Nach der Aufzeichnung des makroskopischen Befundes wurde von den parenchymatösen Organen Leber, Lunge und Milz jeweils die Hälfte zum Nachweis der in die Organe verschleppten Bazillen im Züchtungsversuch verarbeitet, die andere Hälfte wurde histologisch untersucht. Die übrigen Tiere wurden 5 Wochen nach Ablauf der Erstinfektion mit 1/10 000 000 mg eines virulenten Mischimpfstoffs subcutan in die linke untere Bauchseite infiziert. Der Ablauf der Superinfektion wurde bei diesen Tieren in gleicher Weise verfolgt wie bei den nur Erstinfizierten. Gleichzeitig wurden noch 25 Kontrolltiere allein mit der Superinfektionsdosis infiziert. Selter und Nagel kamen zu dem Ergebnis, daß sich beim Meerschweinchen nach Vorbehandlung mit schwach virulenten Tuberkelbazillen eine wirksame Tuberkuloseimmunität erzeugen läßt. Ferner beobachteten sie, daß die Immunität

nach einigen Wochen ausgebildet war. Sie war imstande superinfizierte virulente Tuberkelbazillen abzuwehren. In diesen Versuchen werden die superinfizierten Bazillen zum Teil von der Superinfektionsstelle in die inneren Organe verschleppt, wo sie längere Zeit lebend bleiben, ohne sich zu vermehren. In den Organen konnten die beiden Autoren mikroskopisch tuberkulöse Veränderungen nachweisen. Ferner beobachteten sie, daß die superinfizierten Bazillen nach einiger Zeit absterben können. Die tuberkulösen Gewebsveränderungen bildeten sich dann zurück und heilten aus. Sie sahen bei zu starker vorbehandelnder Infektion eine fortschreitende Organtuberkulose, die bei den mit vollvirulenten Bazillen immunisierten Tieren bedeutend stärker ausgebildet war als bei den gleichsinnig behandelten Kontrollen.

EIGENE VERSUCHE:

In der vorliegenden Arbeit wurde mir die Aufgabe gestellt, bei Meerschweinchen, die mit verschiedenem lebendem und abgetötetem Impfstoff vorbehandelt waren, vor allem den Verbleib der superinfizierten Bazillen nachzuweisen und das Ergebnis der kulturellen Untersuchungen mit den histologischen Veränderungen in den Organen zu vergleichen. Die von mir in dieser Weise untersuchten Tiere stammten aus verschiedenen Untersuchungsreihen des Hygienischen Instituts.

Ein Teil der von mir in dieser Richtung untersuchten Tiere wurde mit 1/20 000 mg des schwach virulenten Tuberkelbazillenstammes EM subcutan in die linke untere Bauchseite injiziert zur Erzielung eines Immunitätseffektes.

Ein anderer Teil wurde aus dem gleichen Grunde mit 50 mg abgetötetem virulenten Mischimpfstoff in 1 ccm steriler flüssiger Vaseline vorbehandelt. Bei einem Teil der Tiere dieser Gruppen wurde nur der Verlauf der Erstinfektion an den in gewissen Abständen getöteten Tieren verfolgt. Aus beiden Gruppen wurde nach Ablauf von 8 Wochen eine vollvirulente Superinfektion mit zwei verschieden star-

ken Dosen eines Mischimpfstoffes (1/1 000 000 mg und 1/20 000 000 mg) durchgeführt. Gleichzeitig wurden noch Kontrolltiere allein mit den Superinfektionsdosen behandelt.

Der Verlauf der tuberkulösen Erkrankung innerhalb aller Tiergruppen wurde in gewissen Zeitabständen verfolgt. Durchschnittlich wurden aus allen Gruppen in verschiedenen Zeitabschnitten je 1 oder 2 Tiere getötet. Nach Aufzeichnung des jeweiligen Sektionsbefundes wurden die Organe zur Hälfte kulturell bzw. histologisch untersucht. Die kulturelle und histologische Untersuchung wurde an Organen durchgeführt, die makroskopisch frei von tuberkulösen Veränderungen waren.

Um den Bazillengehalt der inneren Organe durch das Kulturverfahren zu ermitteln, wurde jeweils die Hälfte der Leber, der Lunge und der Milz im Mörser unter Zusatz von Quarzsand verrieben. Gleichzeitig wurde 10%ige Schwefelsäure zugesetzt, um ein Wachstum der Begleitflora zu verhindern. Wenn das betreffende Organ zu einem dicken Brei verrieben war, wurde es in ein Zentrifugenröhrchen gebracht und für die Dauer von 10 Minuten im Brutschrank bebrütet. Im Anschluß daran wurde der Organbrei zentrifugiert. Darauf wurde er auf durchschnittlich je acht Petragnaniröhrchen für jedes Organ verimpft. Die in den Tabellen angegebenen Zahlen der Kolonien beziehen sich auf das ganze Organ.

Die andere Hälfte der Organe wurde nach Formolfixierung teils nach der Gefrierschnittmethode, teils nach der Paraffinmethode in Stufenschnitten histologisch untersucht. Die Schnitte wurden nach der Hämalaun-Eosin-, van Gieson- und kombinierten Elastica- van Gieson-methode gefärbt. Die einzelnen Ergebnisse des Versuches sind in Tabellen gruppenweise zusammengefaßt.

Beim Vergleich der histologischen und der kulturellen Ergebnisse in Tabelle 1a läßt sich erkennen, daß der größte Teil, der mit 1/20 000 mg EM infizierten Tiere, die Infektionen nach Ablauf eines bestimmten Zeitabschnittes glatt übersteht. Die EM-Bazillen werden, wie die Versuche von Selter und Nagel zeigen, schneller oder langsamer je nach der Menge der verimpften Erreger in die Organe verschleppt, wo sie auch meist nur histologisch nachweisbare Veränderungen machen. Nach einem Zeitraum von ca. 3—10 Monaten

und länger — hier bestehen individuelle Schwankungen — lassen sich noch lebende Bazillen aus den parenchymatösen Organen Leber, Lunge und Milz züchten. Bei den histologischen Untersuchungen dieser Organe lassen sich noch häufig die Reste der ausgelösten Gewebsreaktion nach Monaten als kleine, meist fibrotische Herdbildungen erkennen, nachdem die Bazillen zum Teil vom Organismus schon abgetötet sind. Nur bei einzelnen Tieren, die allem Anschein nach eine besondere Empfindlichkeit aufweisen, lassen sich noch die Bazillen der Erstinfektion nachweisen, wie z. B. bei Tier Nr. 197 und Tier Nr. 229. Makroskopisch waren tuberkulöse Veränderungen bei Tier Nr. 197 nicht feststellbar, während sich bei Tier Nr. 229 makroskopisch sichtbare tuberkulöse Veränderungen nur an den zur Injektionsstelle gehörigen regionären Lymphknoten nachweisen ließen. Bei den histologischen Untersuchungen von Leber, Lungen und Milz konnten auch bereits größere tuberkulöse Herdbildungen bei diesen Tieren festgestellt werden. Es handelt sich nach der Erfahrung um die Entwicklung gutartig chronisch verlaufender Tuberkulosen, deren Gewebsveränderungen auch später makroskopisch sichtbar werden. Bei einer großen Anzahl Tiere fallen einzelne dadurch auf, daß sie die schwach tuberkulöse Infektion nicht restlos überwinden können. Hier und dort entwickelt sich auch einmal eine tuberkulöse Erkrankung mit tödlichem Ausgang.

Tabelle 1b gibt über den Verlauf der mit 1/20 000 000 mg des virulenten Mischimpfstoffs durchgeführten Superinfektion Aufschluß. Es sei dabei erwähnt, daß es sich bei diesem Superinfektionsimpfstoff, wie die Kontrollen des Hauptversuches beweisen, um einen nur mäßig virulenten Impfstoff gehandelt hat. Dementsprechend ist auch der mit EM immunisierte Meerschweinchenorganismus gut mit der Superinfektion fertig geworden. Lebende Bazillen ließen sich bei dieser Gruppe nur aus den Organen von 2 Tieren isolieren (Tier Nr. 147 und Nr. 129). Die Organe der übrigen Tiere waren frei von lebenden Bazillen. Bei 2 Tieren Nr. 145 und Nr. 147 ließen sich makroskopisch die Zeichen der tuberkulösen Superinfektion an der Injektionsstelle und den regionären Lymphknoten nachweisen. Bei Tier Nr. 147 waren die superinfizierten Bazillen allem Anschein nach schon weiter in die parenchymatösen Organe vorgedrungen, wie

das Züchtungsergebnis beweisen konnte. Auch die histologische Untersuchung läßt bereits stärkere tuberkulöse Veränderungen erkennen. Der Beweis, daß es sich bei den aus den Organen gezüchteten Bazillen um die der Superinfektion gehandelt hat, wurde jedoch nicht erbracht. Da sich bei der Mehrzahl der Tiere lebende Bazillen in den Organen nicht nachweisen ließen, besteht durchaus die Möglichkeit, daß die nur geringe Menge der Bazillen der Superinfektion schon am Ort der Injektion vernichtet worden sind, sodaß ein Vordringen in die Organe nicht mehr möglich war.

Aus dem Vergleich der Tabelle Ia mit Tabelle Ib läßt sich erkennen, daß die histologischen wie die kulturellen Untersuchungsergebnisse beider Versuchsgruppen kaum voneinander abweichen. Bei zahlreichen Tieren bestand eine fast absolute Immunitätsleistung, die sich auch bei der bei weitem größeren Tierzahl des Hauptversuches nachweisen ließ. Oft lassen sich, wie die Untersuchungsergebnisse der im Hygienischen Institut angestellten Versuche beweisen, die Bazillen der Superinfektion noch monatelang in den Organen nachweisen, ohne daß sie sich jedoch vermehren können und ohne daß es dem Organismus zunächst gelingt, sie abzutöten. Der Organismus ist gewissermaßen mit den Bazillen der Superinfektion eine Symbiose eingegangen.

Wie Tabelle Ic, die die Kontrollen zum 1/20 000 000 mg Mischimpfstoff enthält, beweist, wurden die vollvirulenten Bazillen erst nach Wochen in den parenchymatösen Organen nachgewiesen. Die kulturell und histologischen Ergebnisse stimmen in etwa überein. Bei zahlreichen Tieren konnten selbst nach Ablauf von mehreren Monaten nur wenig lebende Bazillen in diesem oder jenem Organ nachgewiesen werden. Ein Beweis, daß Schwankungen in der Resistenz der Tiere gar nicht so selten sind. Die Entwicklung der tuberkulösen Erkrankung ging langsam vor sich entsprechend der geringen Infektionsdosis und der nur mäßigen Virulenz der Bazillen.

Tabelle 2b enthält 7 Tiere, die mit 1/20000 mg EM vorbehandelt waren und die ebenfalls nach 8 Wochen mit 1/1 000 000 mg des mäßig virulenten Mischimpfstoffs superinfiziert wurden. Der Vergleich der histologischen und kulturellen Ergebnisse läßt nur geringgradige im Rahmen der Fehlergrenze liegende Unterschiede er-

kennen. Die Tiere wurden bis zu 3 Monaten nach der Superinfektion beobachtet. Bei 4 von 7 Tieren ließen sich lebende Bazillen aus den untersuchten Organen nicht züchten. Lediglich bei 3 Tieren waren in einzelnen Organen nur mäßige Bazillenmengen nachweisbar, die mit größter Wahrscheinlichkeit von der Erstinfektion stammen. Die Superinfektion ist, wie auch der Hauptversuch nach einer 8monatigen Beobachtungszeit bewies, von dem größten Teil der Tiere völlig ohne Schäden zu hinterlassen, überwunden worden.

Aus der Kontrollreihe zur Superinfektion von 1/1 000 000 mg des mäßig virulenten Mischimpfstoffes geht hervor, daß eine Verbreitung der Bazillen im Organismus nicht vor der 6. Woche stattgefunden hatte (Tabelle 2c).

Die tuberkulöse Erkrankung entwickelte sich ebenfalls bei den übrigen Tieren des Hauptversuches sehr langsam. Erst nach Ablauf von ca. 3 Monaten nahm sie einen rapideren Verlauf als die der nur mit 1/20 000 000 mg infizierten Tiere.

In Tabelle 3a ist der Verlauf der Erstinfektion mit 50 mg abgetötetem virulentem Mischimpfstoff bei 3 Tieren allein dargestellt. Jedes Tier erhielt 50 mg des 1½ Stunden bei 100° abgetöteten Bazillengemisches aus zwei verschiedenen Stämmen subcutan in die linke untere Bauchseite injiziert. Ein Teil des Impfstoffes wurde ungewollt auch intraperitoneal verimpft. Wie das kulturelle Ergebnis beweist, war der Impfstoff abgetötet. Die histologischen Untersuchungsergebnisse lassen erkennen, daß auch die abgetöteten Bazillen Gewebsveränderungen hervorrufen, die sich nur schlecht von echten mit lebendem Impfstoff erzeugten tuberkulösen Herden unterscheiden lassen. Im allgemeinen sind sie jedoch zellärmer. In den Herden ließen sich besonders bei den intraperitoneal injizierten Tieren häufig säurefeste Stäbchen nachweisen. Bei 2 von diesen Tieren hatten sich infolge der intraperitonealen Impfung auch makroskopisch sichtbare Impfstoffknötchen vor allem in der Leber gebildet.

Zur gleichen Zeit wurde auch noch ein Tier getötet, das den Impfstoff nur in 1 ccm flüssigem sterilem Vaselineöl erhalten hatte. Auch hier ließen sich lebende Bazillen aus Leber, Lunge und Milz nicht züchten.

Ein Teil des Impfstoffes war auch intraperitoneal verimpft worden. Im ganzen zeigte sich eine etwas stärkere Gewebsreaktion, die wahrscheinlich durch den Reiz der Vaseline bedingt war.

Tabelle 3b und 4b umfaßt die Tiergruppen, die zur Erreichung eines Immunitätseffektes mit 50 mg abgetötetem virulentem Mischimpfstoff in 1 ccm sterilem Vaselineöl vorbehandelt und nach 8 Wochen mit den gleichen Dosen des lebenden mäßig virulenten Mischimpfstoffs superinfiziert wurden, wie die Tiere der Tabellen 1b und 2b. Bei den Tieren beider Gruppen ließen sich die Bazillen der Superinfektion in den ersten 3 Monaten nach der Superinfektion nicht in den Organen nachweisen. Die histologischen Veränderungen in den ersten Monaten entsprachen im allgemeinen denen der Tiergruppen der Tabelle 3a. Erst meist mit Beginn des 4. Monats ließen sich die Bazillen der Superinfektion in den Organen nachweisen. Die histologischen Untersuchungen ergaben auch in den makroskopisch noch unveränderten Organen den Befund tuberkulöser Herde mit mehr exsudativem Charakter, besonders in den Lungen. Gerade in diesem Organ ließ sich auch eine enorm schnelle Vermehrung der Bazillen feststellen, die auch bald zu makroskopisch sichtbaren Veränderungen innerhalb der parenchymatösen Organe, besonders wieder der Lunge, führte. Trotz der verschieden starken Dosen ließen sich in beiden Gruppen zeitliche Schwankungen in der Resorption der superinfizerten Bazillen nicht nachweisen. Wie der Hauptversuch jedoch zeigte, verlief nach dem 3.—4. Monat die tuberkulöse Erkrankung bei den Tieren mit der höheren Superinfektionsdosis progredienter. Es muß besonders darauf hingewiesen werden, daß die Tiere aus den Gruppen 3b und 4b eine enorm hohe Tuberkulinempfindlichkeit besaßen. Diese allein genügte nicht, um eine Verschleppung der Bazillen in die Organe und deren Vermehrung zu verhindern. Es ließ sich zeitlich den unvorbehandelten Kontrollen gegenüber eine Verzögerung der Resorption nachweisen und damit eine verlangsamte Ausbreitung der Erkrankung. Eine Immunitätsleistung, wie sie in den Tiergruppen bestand, die mit den lebenden schwach virulenten Bazillen vorbehandelt waren, ließ sich selbst durch die hohen Dosen des abgetöteten Impfstoffes nicht erzielen.

ZUSAMMENFASSUNG.

Aus dem Vergleich der histologischen und der kulturellen Ergebnisse lassen sich wichtige Schlüsse ziehen über den Mechanismus der Infektionsimmunität bei der Tuberkulose des Meerschweinchens. Vorweggenommen sei, daß sich eine zweckmäßig wirksame Immunitätsleistung durch Vorbehandlung mit dem schwach virulenten lebenden EM-Bazillus darstellen ließ, während eine solche mit dem abgetöteten Impfstoff nicht nachgewiesen werden konnte. Die Bazillen der Superinfektion werden bei den hoch allergischen, mit Vaselineimpfstoff vaccinierten Tieren erst nach Monaten in den Organismus verschleppt. Hier haben sie sich sehr schnell vermehrt und besonders in der Lunge starke Gewebsveränderungen hervorgerufen.

Bei den mit EM infizierten Meerschweinchen ließen sich die Bazillen der Superinfektion in den Organen auch nach Ablauf von Monaten, wie der Hauptversuch bewies, nicht nachweisen.

Da die Superinfektionsbazillen nur mäßig virulent waren, ist es den mit lebendem Impfstoff immunisierten Tieren gelungen, diese zu vernichten. Es ließen sich bei fast allen Tieren nur hier und dort tuberkulöse Gewebsveränderungen nachweisen, die aber keinerlei Neigung zum Fortschreiten zeigten und die bei den nach Monaten getöteten Tieren meist nur als Reste einer siegreichen Auseinandersetzung des Organismus mit den Bazillen imponierten.

Derartig günstige Resultate in Immunisierungsversuchen kann man nur erzielen, wenn man, worauf Römer bereits hinwies, Vorbehandlung und Nachbehandlung günstig trifft.

Wird die Superinfektion mit virulenteren Bazillen vorgenommen, so ist es dem immunisierten Organismus in der Regel nicht möglich, die Bazillen so schnell zu vernichten, wie es in diesem besonders günstig getroffenen Versuch der Fall war. Wie schon vorher betont, lassen sich dann noch nach Monaten die superinfizierten Bazillen aus den Organen züchten, ohne daß sich jedoch eine Vermehrung derselben oder eine fortschreitende Organtuberkulose histologisch nachweisen lassen.

Über den Immunitätsmechanismus läßt sich nach dem Ergebnis des Versuches sagen, daß diese durch die Erstinfektion hervorgerufene in einer Umstimmung des Organismus bestehen muß, durch die die Lebensbedingungen der Bazillen verschlechtert werden, sodaß sie sich zumindest über einen langen Zeitraum nicht vermehren und dem Organismus keinerlei Schäden zufügen können. In günstigen Fällen werden sie vom immunisierten Organismus schnell abgetötet. Diese Immunitätsleistung liegt nicht, wie das auch heute vielfach angenommen wird, in der sogenannten tuberkulösen Allergie begründet, denn dann hätten die mit dem abgetöteten, in Vaseline eingebetteten Impfstoff behandelten Tiere den größeren Immunitätseffekt aufweisen müssen, weil bei ihnen bis zum Abschluß des Versuches eine hohe Tuberkulinempfindlichkeit bestand, während die Allergie bei den mit EM behandelten Tieren nur verschwindend gering war.

Die Immunitätsleistung ist labil. Sobald die Bazillen der Erstinfektion vom Organismus vernichtet sind, läßt auch die Leistung des immunisierten Organismus nach, sodaß nach Monaten ein Immunitätseffekt nur noch bei diesem oder jenem Tier feststellbar ist. Eine wirksame Immunität ist von der Existenz lebender Bazillen abhängig.

Gedanke und Auftrag zur Arbeit wurden mir von Herrn Professor Dr. med. Selter gegeben. Ihm und seinem Assistenten, Herrn Dr. med. Nagel, bin ich für die liebenswürdige Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Tabelle 1a.

Verlauf der Erstinfektion bei mit $^1/_{20000}$ mg EM subcutan Bauch links infizierten Meerschweinchen.

Tier Nr.	Behandelt mit	Getötet nach	Makroskop. Veränderungen	Mikroskopische Veränderungen	Züchtungsversuch
175	$^1/_{20000}$ mg EM	4½ Mon.	0	Lunge: o. B. Leber: einz. fibrotische Herde Milz: Follikelhyperplasie, vereinz. Herde in der roten Pulpa	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Ko
176	„	„	0	Lunge: einzelne größere pneumonieartige Herde im Parenchym Leber: o. B. Milz: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Ko
200	„	9½ Mon.	0	Lunge: o. B. Leber: „ „ Milz: „ „	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Ko
204	„	„	0	Lunge: größere infiltrierte fast luftleere Bezirke. Tbc.? Leber: ein größerer fibrotischer Herd Milz: geringe fibrotische Veränderungen in den Follikeln	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Ko
207	„	„	0	Lunge: einzelne fibrotische zellarme Herdchen Leber: einz. fibrotische Herdbildungen Milz: Follikelhyperplasie	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Ko
197	„	10 Mon.	0	Lunge: einzelne Herde mit Fibrose Leber: o. B. Milz: einzelne zentral fibrotische Follikel, Follikelhyperplasie	Leber: 160 Lunge: 8 Milz: 40 } Ko
198	„	„	0	Lunge: mehrere größere und kleinere fibrotische Herdchen Leber: o. B. Milz: „ „	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Ko
229	„	„	+	Lunge: einzelne große fibrotische Herde Leber: zahlreiche kleine granulomartige Herdchen Milz: einzelne fibrotische Follikel	Lunge: 60 Leber: 24 Milz: 0 } Ko

Bei den makroskopisch sichtbaren Befunden handelt es sich sowohl um die durch lebende als auch durch abgetötete Bazillen hervorgerufenen Veränderungen.

Zeichenerklärung:

0 = Infektion auf subcutane Injektionsstelle u. regionäre Lympfknoten beschränkt.

\+ = beginnendes Übergreifen der subcutanen Infektion auf die inneren Organe, kenntlich durch eine leichte Vergrößerung der Milz und Auftreten von 1—3 kleinen tuberkulösen Herden in einem der Organe.

++ = Milzgewicht über 1,0 g, vereinzelte tuberkulöse Herde in den Organen.

+++ = Milzgewicht über 1,5 g, in den Organen zahlreiche tuberkulöse Herde.

++++ = Milzgewicht über 2,0 g, schwere Organtuberkulose.

Tabelle 1b.

Mit $^1/_{20000}$ mg EM vorbehandelte und nach 8 Wochen mit $^1/_{20000000}$ mg Mischimpfstoff subcutan Bauch rechts superinfizierte Meerschweinchen.

Tier Nr.	Behandelt mit	Getötet nach	Makroskop. Veränderungen	Mikroskopische Veränderungen	Züchtungsversuch
149	1|20000 mg EM u. nach 8 Wochen mit 1|20000000 mg Mischimpfstoff	10 Tage n. d. Superinfektion	0	Lunge: ohne erkennbaren Schaden, vereinzelt stärker infiltrierte Bezirke Leber: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
150	„	3 Wochen n. d. S.	+	Lunge: mit größeren pneumonieartig infiltrierten Bezirken. Tbc.? Leber: o B. Milz: „ „	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
135	„	$1^1/_2$ Mon. n. d. S.	0	Lunge: vereinzelte zellreiche und luftarme Herde. Tbc. wahrscheinlich Leber: vereinzelte kleine Herdchen mit beginnender Fibrose Milz: zahlreiche fibrotische Follikel	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
145	„	$2^1/_4$ Mon. n. d. S.	+	Lunge: o. B. Leber: „ „	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
148	„	$2^3/_4$ Mon. n. d. S.	0	Lunge: einzelne luftleere Bezirke von pneumonieartigem Charakter Leber: o. B. Milz: „ „	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
129	„	3 Mon. n. d. S.	0	Lunge: bronchopneumonische Herde Leber: o. B. Milz: Follikelhyperplasie, einzelne Follikel mit fibrotischen Veränderungen im Keimzentrum	Lunge: 0 Leber: 40 Milz: 14 } Kol.
142	„	„	0	Lunge: vereinzelt Herde von pneumonischem Charakter Leber: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
147	„	4 Mon. n. d. S.	+	Lunge: zahlreiche kleine Zellherdchen Leber: einzelne fibröse Herde und einzelne Zellhäufchen	Lunge: 500 Leber: 310 Milz: 8 } Kol.

Tabelle 2b.

Mit $^1/_{20000}$ mg EM vorbehandelte und nach 8 Wochen mit $^1/_{1000000}$ mg Mischimpfstoff subcutan Bauch rechts superinfizierte Meerschweinchen.

Tier Nr.	Behandelt mit	Getötet nach	Makroskop. Veränderungen	Mikroskopische Veränderungen	Züchtungsversuch
105	$^1/_{20000}$ mg EM u. nach 8 Wochen m. $^1/_{1000000}$ mg Mischimpfstoff	8 Tage n. d. Superinfektion	0	Lunge: einzelne Rundherde mit leuko- und lymphocytärer Infiltration Leber: vereinzelt granulomartige Knötchen Milz: o. B.	Lunge: 0 Leber: 20 Milz: 40 } Kol.
100	„	6 Wochen n. d. S.	0	Lunge: einzelne Rundherde m. leichter Fibrose. Tbc.? Leber: vereinzelt kleine Zellanhäufungen Milz: o. B.	Leber: 0 Lunge: 120 Milz: 30 } Kol.
103	„	$2^1/_4$ Mon. n. d. S.	0	Lunge: einzelne kleine massive Herdchen Leber: o. B. Milz: o. B.	Lunge: 0 Leber: 20 Milz: 0 } Kol.
123	„	$2^1/_4$ Mon. n. d. S.	0	Lunge: o. B. Leber: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
108	„	$2^1/_2$ Mon. n. d. S.	0	Lunge: peribronchiale pneumonieartige Herde, außerdem einzelne massive Herde (Tbc.?) Leber: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
112	„	$2^1/_2$ Mon. n. d. S.	0	Lunge: o. B. Leber: o. B. Milz: zentrale Schwellung, zahlreiche Follikel	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
110	„	3 Mon. n. d. S.	0	Lunge: Leber: Milz: } nicht untersucht	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.

Tabelle 1 c.

Verlauf der nur mit der Superinfektionsdosis von $^1/_{20000000}$ mg virulenten lebenden Mischimpfstoff subcutan Bauch rechts infizierten Meerschweinchen.

Tier Nr.	Behandelt mit	Getötet nach	Makroskop. Veränderungen	Mikroskopische Veränderungen	Züchtungsversuch
249	1 20000000mg Mischimpfstoff	1 Woche	0	Lunge: massive Herde m. Zellreichtum Leber: einzelne granulomartige Zellanhäufungen	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
266	„	3Wochen	+	Lunge: größere und kleinere zellreiche Herde mit fraglichen säurefesten Stäbchen und säurefester Granula Leber: o. B. Milz: vereinzelt Follikelschwellung	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
257	„	6Wochen	+−++	Lunge: Zellanhäufungen. Tbc. wahrscheinlich Leber: mehrere granulomartige Knötchen	Lunge: 160 Leber: 600 Milz: 470 } Kol.
251	„	$2^1/_4$ Mon.	+−++	Lunge: einzelne luftleere Zellhäufchen Leber: zahlreiche Zellhäufchen Milz: Schwellung der Sekundärknötchen	Lunge: 40 Leber: 16 Milz: 0 } Kol.
273	„	$2^1/_2$ Mon.	+	Lunge: einzelne massive Herdchen, darin säurefeste Stäbchen Leber: o. B. Milz: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 10 } Kol.
247	„	$2^3/_4$ Mon.	+	Lunge: einzelne luftleere Zellhäufchen Leber: einzelne Zellhäufchen Milz: o. B.	Lunge: 8 Leber: 60 Milz: 0 } Kol.
265	„	3 Mon.	++	Lunge: o. B. Leber: einzelne Zellhäufchen Milz: o. B.	Lunge: 24 Leber: 0 Milz: 14 } Kol.
261	„	$5^3/_4$ Mon.	++	Lunge: kleine und größere Herdbildungen z. T. fibrotisch Leber: mehrere tbc. Herde	Lunge: rasenförmiges Wachstum der Kol. Leber: 20 Kol. Milz: rasenförmiges Wachstum der Kol.

Tabelle 2c.

Verlauf der nur mit der Superinfektionsdosis von $^1/_{1000000}$ mg virulenten lebenden Mischimpfstoff subcutan Bauch rechts infizierten Meerschweinchen.

Tier Nr.	Behandelt mit	Getötet nach	Makroskop. Veränderungen	Mikroskopische Veränderungen	Züchtungsversuch
304	1/1000000 mg Mischimpfstoff	8 Tagen	0	Lunge: pneumonieartige Herde Leber: o. B. Milz: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
284	„	3 Wochen	0	Lunge: o. B. Leber: o. B. Milz: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
279	„	1½ Mon.	0—+	Lunge: o. B. Leber: o. B. Milz: o. B.	Lunge: 0 Leber: 200 Milz: 24 } Kol.

Tabelle 3a.

Verlauf der Erstinfektion bei mit 50 mg abgetöteten virulenten Mischimpfstoff in 1 ccm Vaselinöl subcutan Bauch links infizierten Meerschweinchen.

36	50 mg abgetöteten virulenten Mischimpfstoff in 1 ccm Vaselinöl	2 Mon.	0	Lunge: Zahlreiche größere und kleinere locker gebaute Zellrundherde Leber: Von der Leberkapsel in die Leber einwachsende Vaselinome. Sonst im Parenchym keine tbc. Veränderungen	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.

Tabelle 3a.

Verlauf der Erstinfektion bei mit 50 mg abgetöteten virulenten Mischimpfstoff ohne Vaselinöl subcutan Bauch links infizierten Meerschweinchen.

73	50 mg abgetöteten virulenten Mischimpfstoff ohne Vaselinöl	2 Mon.	0	Lunge: mehrere isolierte massive Herdbildungen Leber: vereinzelt kleine Granulome Milz: Follikelhyperplasie mit zentraler Dissoziation	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
74	„	„	0	Lunge: zahlreiche isolierte massive Herdchen Leber: zahlreiche Zellherdchen mit Fibrose Milz: Follikelhyperplasie, Kapselverdikkung mit Abszessen. Zentrale Veränderungen der Follikel mit beg. Fibrose	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.
75	„	„	+	Lunge: Herdbildung nicht zu erkennen. Leber: Zahlreiche Zellherde, von der Leberkapsel geschwulstartige Massen in die Leber wachsend Milz: Fibröse Verdickung der Kapsel mit zentral gelegenen Abszessen. Auch Knötchen und Abszesse in der Pulpa. Säurefeste Stäbchen in Abszessen.	Lunge: 0 Leber: 0 Milz: 0 } Kol.

Tabelle 3b.

Mit 50 mg abgetöteten virulenten Mischimpfstoff in 1 ccm Vaselinöl vorbehandelte und nach 8 Wochen mit $^1/_{1000000}$ mg Mischimpfstoff subcutan Bauch rechts superinfizierte Meerschweinchen.

Tier Nr.	Behandelt mit	Getötet nach	Makroskop. Veränderungen	Mikroskopische Veränderungen	Züchtungsversuch
69	50 mg abgetöteten virulenten M. I. in 1 ccm Vaselinöl u. nach 8 Woch. 1|1000000 mg M. I.	10 Tage nach der Superinfektion	0	Lunge: zahlreiche massive zellige Herde mit vereinzelt nachweisbaren säurefesten Stäbchen Leber: zahlreiche granulomartige Knötchen neben fibrösen Herden. Innerhalb dieser Herde verkäsende Leukocytenherde mit säurefesten Stäbchen Milz: umwuchert von Granulationsgewebe, Zerfall unter Leukocytenherden und Vaselinausspaarungen	Lunge: 0 Leber: 0 } Kol. Milz: 0
56	„	2 Mon. n. d. S.	0	Lunge: o. B. Leber: vereinzelte kleinste Zellknötchen im Parenchym	Lunge: 0 Leber: 0 } Kol. Milz: 0
70	„	3 Mon. n. d S.	0	Lunge: o. B. Leber: vereinzelte kleinste Zellknötchen im Parenchym	Lunge: 0 Leber: 0 } Kol. Milz: 10
62	„	$3^3/_4$ Mon. n. d. S.	+	Lunge: mehrere kleine massive Zellherde Leber: mit einzelnen nekrobiotischen Zellherden	Lunge: 0 Leber: 40 } Kol. Milz: 0
68	„	$5^1/_4$ Mon. n. d. S.	++	Lunge: einzelne tbc. Knoten, teilweise mit zentralem Zerfall Leber: mit einzelnen größeren Zellherden mit Zerfall Milz: Follikelhyperplasie bezw. tbc. Veränderung	Lunge: rasenförm. Wachstum d. Kol. Leber: 0 Kol. Milz: 8 Kol.

Tabelle 4b.

Mit 50 mg abgetöteten virulenten Mischimpfstoff in 1 ccm Vaselinöl vorbehandelte und nach 8 Wochen mit $^1/_{20000000}$ mg Mischimpfstoff subcutan Bauch rechts superinfizierte Meerschweinchen.

Tier Nr.	Behandelt mit	Getötet nach	Makroskop. Veränderungen	Mikroskopische Veränderungen	Züchtungsversuch
7	50 mg abgetöteten virulenten M. I. in 1 ccm Vaselinöl u. nach 8 Woch 1,20000000mg M. I.	14 Tage nach der Superinfektion	0	Lunge: einzelne zellreiche Herde mit vereinzelt säurefesten Stäbchen Leber: einzelne granulomartige Zellhäufchen Milz: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Kol. Milz: 0
15	„	1½ Mon. n. d. S.	0	Lunge: ganz vereinzelt massive Rundherde, wahrscheinlich tbc. Natur Leber: ganz vereinzelt kleine Zellhäufchen Milz: o. B.	Lunge: 0 Leber: 0 Kol. Milz: 0
17	„	2½ Mon. n. d. S.	+	Lunge: o. B. Leber: zahlreiche kleine und große Zellhäufchen	Lunge: 0 Leber: 0 Kol. Milz: 0
5	„	3 Mon. n. d. S.	++	Lunge: einzelne isolierte Zellherde Leber: zahlreiche kleine fibrotische Herde Milz: umwachsen von Vaselinomgewebe mit käsigem Zerfall. Follikelhyperplasie, Erweiterung der Sinusräume	Lunge: 0 Leber: 0 Kol. Milz: 0
23	„	3¾ Mon. n. d. S.	++	Lunge: zahlreiche kleine und größere massive Zellherde Leber: zahlreiche nekrobiotische Zellherde Milz: leicht fibrotische Keimzentren	Lunge: 40 Leber: 0 Kol. Milz: 0
26	„	5¼ Mon. n. d. S.	++	Lunge: stark infiltriertes Gewebe mit größeren zellreichen Herden Leber: zahlreiche größere fibrotische Herde. Reichlich Entzündungszellen. Im käsigen Eiter aus Leberabszeß reichlich säurefeste Stäbchen, bes. im oder um Vaselin gelegen Milz: o. B.	Lunge: rasenförmig. Wachst. d. Kol. Leber: rasenförmig. Wachst. d. Kol. Milz: 16 Kol.

LITERATURVERZEICHNIS.

Dahl: R. H. Z. Tbk. 76, 81 (1936).
Lange, B. u. K. Lydtin: Z. Hyg. 110, 209 (1929).
Nagel: A. Z. Bakt. Bd. 144 (1939).
Römer: Beitrag exp. Ther. Heft 7, S. 74 (1904). Beitrag Klin. Tbk. 22 (1912).
Saenz: A. Ann. Inst. Pasteur 60 (1938).
Selter und Nagel: Z. Tbk. Bd. 81, H. 3 (1938).
Schwartz: Empfindlichkeit und Schwindsucht. Joh. Ambr. Barth, Leipzig (1935).
Weber u. Dusch: Z. Tbk. 78, 336 (1937).

LEBENSLAUF.

Am 18. Mai 1911 wurde ich, Anne-Liese Menke, als Tochter des Oberstudiendirektors Heinrich Menke und seiner Ehefrau Klara geborene Höynck in Duisburg-Hamborn geboren. Vom 6.—14. Lebensjahr besuchte ich dort das Lyzeum, anschließend das Lyzeum in Arnsberg, welches ich Ostern 1929 verließ, um das Staatliche Oberlyzeum in Duisburg-Hamborn zu besuchen. Ostern 1931 erhielt ich dort das Reifezeugnis. Meine Studienzeit verbrachte ich in Bonn. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich im Sommer 1933 in Bonn. 2 klinische Semester war ich wegen Krankheit beurlaubt. Das ärztliche Staatsexamen legte ich im Winter 1937 ab. Meine Medizinalpraktikantinnenzeit verbrachte ich am Hygienischen Institut, an der Medizinischen Poliklinik und am Staatlichen Gesundheitsamt in Bonn. Momentan bin ich Hilfsärztin am Staatlichen Gesundheitsamt in Bonn.